

## 特集：基礎医学研究の活性化を目指して

### 臨床現場からの提言

馬 原 文 彦

有床診療所 馬原医院

(平成20年3月17日受付)

(平成20年3月22日受理)

#### はじめに

筆者は徳島県阿南市郊外で有床診療所を1980年に開業し、1984年高熱と発疹を主徴とする3症例に遭遇した。多くの研究者の協力を得て、それまで日本には存在しないとされていた紅斑熱群リケッチア感染症であることをつきとめ、疾患名を日本紅斑熱 Japanese spotted fever と命名することとなった<sup>1,2)</sup>。新興感染症ということで、その後20数年に及ぶこの疾患の研究には、内科学、感染症学、皮膚科学、病原微生物学、病理学、衛生動物学、獣医学など多くの関連分野の共同研究が必要であった。

本稿では、一つの臨床上の疑問から解決に向けてのプロセスを臨床の立場と基礎医学など関連分野の連携について検証し、表題の一環としたい。

#### 日本紅斑熱の現況

日本紅斑熱は、1999年の「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」感染症法により診断した医師は直ちに届出する義務がある。発生頻度は第4類届け出感染症の中で、レジオネラ、ツツガムシ病に次いでマラリア、デング熱とともに発生数が多く、増加傾向にあることから臨床の間では注意を要する疾患である(図1)。発生地域も拡がりを見せ、九州、四国では沖縄、香川を除く全域、本州では関東以西の比較的温暖な太平洋岸沿いに多く報告されていたが、鳥根、鳥取や福井など日本海側、さらに青森県でも発生が報告された。

本症は、高熱、発疹、刺し口が3徴候。2-10日の潜伏期を経て、2-3日不明熱が続いた後、頭痛、発熱、悪寒戦慄をもって急激に発症する。一般検査では本症に

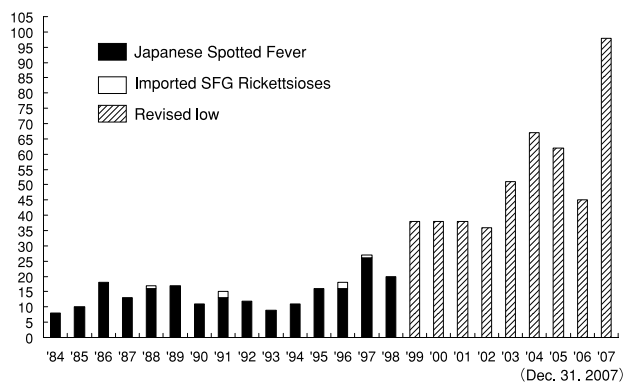


図1：日本紅斑熱の年別発生数（1984-2007）

特有の所見はないが、CRP陽性、白血球数減少、血小板数減少、肝機能異常などを呈する。確定診断には間接免疫ペルオキシダーゼ法（IP）、または間接免疫蛍光抗体法（IFA）を行う。その他PCR法、皮膚生検による酵素抗体法が迅速診断として視野に入りつつある<sup>3-5)</sup>。

治療はドキシサイクリンやミノサイクリンが著効を示す。また、ニューキノロン薬も日本紅斑熱リケッチアには感受性を有している。日本紅斑熱の治療ではテトラサイクリン系を第一選択薬とし、十分な効果を示さない場合は、ニューキノロン薬との併用療法を行う。ただし一日の最高体温が39℃以上の症例では、直ちに併用療法を行うことが重要である<sup>6)</sup>。

#### 臨床と基礎医学のインターフェイス

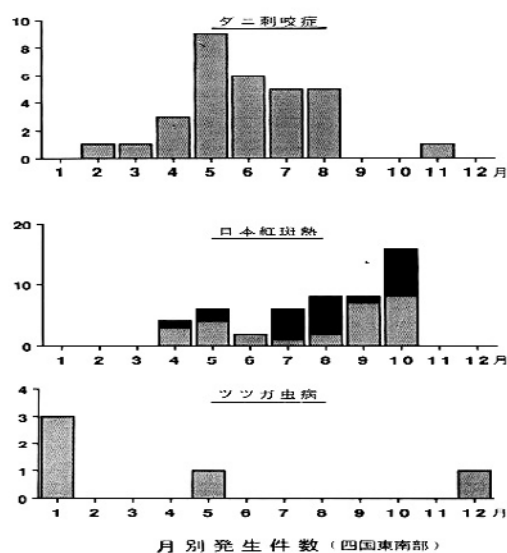
##### 媒介動物の研究

リケッチア症はマダニ類により媒介される。したがっ

て、マダニの媒介性を論ずる場合コッホの原則に照らして、マダニから分離した病原体と患者から分離した病原体が同一であることを証明する必要がある。日本紅斑熱はマダニによって媒介されるが、意外なことにマダニを付着したまま発症した症例は報告されていなかった。患者が発生するとマダニの研究者が泊まりがけで調査に来るが発見から10年が経過しても、どうしてもマダニからの病原体分離が困難であった。

ちょうどその頃、徳島大学皮膚科荒瀬誠治教授が日本紅斑熱について学会で講演されるにあたり、スライドを作成された(図2)。この中にみごとなヒントが示されていた。このスライドを眺めているとあることに気づかされた。1) マダニ咬症と日本紅斑熱の発生時期の間に約2ヵ月間のズレがある。2) マダニは幼虫、若虫、成虫と3回脱皮するが人体咬症例はほとんど成虫か若虫である。3) 幼虫は小さいのでほとんど吸血後自然落下し人体刺咬の報告も少ない(図3)。以上の結果より日本紅斑熱の媒介マダニは幼虫が主流を成しており、日本紅斑熱発症時には人体に付着していないものと考察された。

この1枚のスライドを示すことにより、マダニの研究者も幼虫からの分離、同定の技術を研究開発し、マダニからの病原体分離が急速に進展した(表1)<sup>7)</sup>。



荒瀬誠治 (徳島大学皮膚科学)

図2：この1枚のスライドから日本紅斑熱の媒介動物の研究が飛躍的に向上した。

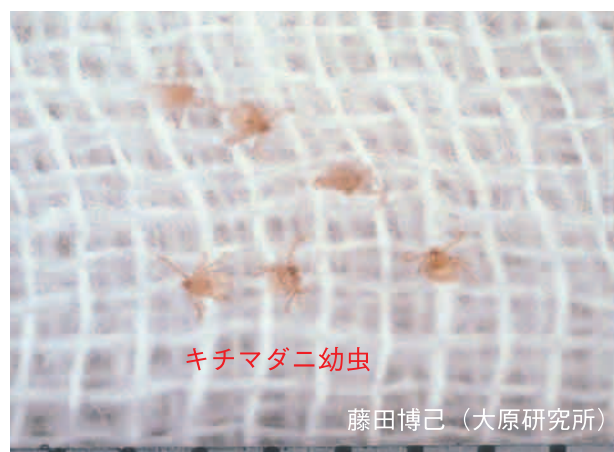


図3：日本紅斑熱の媒介者とされるキチマダニの幼虫  
マダニ幼虫は小さいので飽血後に自然落下する(背景はガーゼ)

表1：国内のマダニ類からのリケッチアの分離一覧

紅斑熱群 spotted fever group		
Rickettsia japonica	Dermacentor taiwanensis	タイワンカクマダニ
	Haemaphysalis flava	キチマダニ
	Haemaphysalis cornigera	ツノチマダニ
	Haemaphysalis hystrix	ヤマアラシチマダニ
	Haemaphysalis longicornis	フタトゲチマダニ
Rickettsia helvetica (IO)	Ixodes monospinosus	タネガタマダニ
	Ixodes persulcatus	シュルツェマダニ
Rickettsia honei-like	Ixodes granulatus	ミナミネズミマダニ
"Rickettsia tamurae" (AT)	Amblyomma testudinarium	タカサゴキラマダニ
"Rickettsia asiatica" (IO)	Ixodes ovatus	ヤマトマダニ
Rickettsia sp. LON	Haemaphysalis longicornis	フタトゲチマダニ
チフス群 typhus group	Haemaphysalis flava	キチマダニ
Rickettsia canada (or canadensis)		

(Fujita H.; Ohara Research Laboratory, Japan)  
(Sep. 2005)

## 病理組織学的な研究

日本紅斑熱のアウトブレイク：2004年5月に、西日本にある無人島を踏査した7名の自然保護グループのうち3名が2～8日後に相次いで発熱や発疹を伴う症状を訴えて医療機関を受診するという事例が発生した。1例は軽症で外来治療のみで回復、2例は重症化し、うち1例は死亡。1例は回復したもののDIC、多臓器不全のため約2ヵ月間の入院治療を要した。回復した2症例は臨床所見に加えて血清学的に日本紅斑熱の確定診断が得られた。しかし、確定診断をえられたのは2週間目以降であった。死亡例については臨床的に日本紅斑熱と診断し

たが陽性所見は得られなかった。この衝撃を胸に、早期診断法の研究、治療法の再構築、住民への啓発を行った。ちょうどその翌年に「病理学夏の学校」での講演依頼があり、医学生や病理医との交流を通じて研究や啓発が進展することとなる。

病理学夏の学校：日本病理学会中国四国支部では医学生のための「病理学夏の学校」を2泊3日で開催している。夏の学校は、①多数の大学の学生を対象としたセミナー形式である（学生と病理医の交流会）。②自大学では聞けない話を病理医から聞き、さまざまな視点から病理に触れる。③病理医と学生の間だけでなく学生同士、病理医同士の交流。を目的としている（図4-a, 4-b）。成



佐野壽昭（徳島大学人体病理学）

図4-a：病理学夏の学校  
広い視野から、他大学の学生や病理学の先生との交流を深める



図4-b：病理学夏の学校  
夜遅くまで熱心な討論が続く

果としては、北海道支部において2007年に後期研修で病理を選んだ学生は全て夏の学校を受講した学生であったことから効果（高価??）があると報告されている<sup>8)</sup>。

2005年は日本紅斑熱が集団発生した無人島の近くの宿泊施設で開催されたことから、学生の関心も高く、一部では大学に帰ってから学園祭のテーマとして取り上げられた。

早期診断法の試み：前述したエピソードを契機に早期診断法の研究がスタートした。膨大な文献的考察の結果、米国CDCとロッキー山研究所で剖検例などに対してわずかに行われている免疫染色法に着目し、藤田保健大学病理学堤寛教授と協同研究を開始した。その後に発生した日本紅斑熱の症例について、刺し口、紅斑部の皮膚生検を行い酵素抗体法にて早期診断を試み、IP反応の動向と比較した。結果IP反応では血清診断に至るまで平均で10日（5日～14日）を要していたが、酵素抗体法では初診時を含む採取日に全例で陽性所見を得、有用な方法であることを証明した（図5）<sup>9)</sup>。

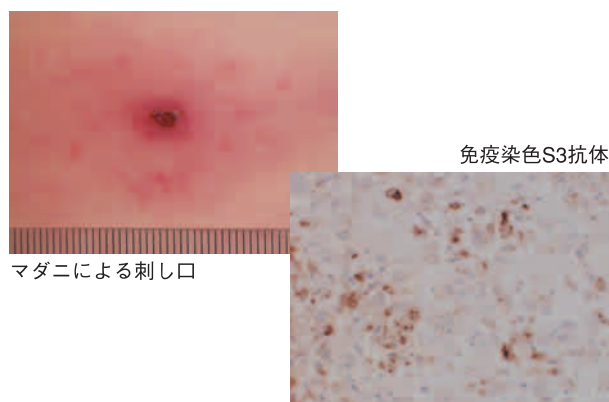


図5：免疫染色により日本紅斑熱リケッチア抗原を証明した

35年目の確定診断：2005年8月に臨床医から30数年前に原因不明の発熱、発疹で死亡した症例について、日本紅斑熱の可能性、確定診断の方法がないかと相談があった。症例は1970年11月、73歳男性。農作業の後、高熱、発疹が持続し、入院治療を行ったが改善せず、1971年1月鬼籍に入った。この症例は血球貪食像を示した全身性サイトメガロウイルス感染症として英文雑誌に症例報告されていた。徳島大学人体病理学佐野壽昭教授は、その剖検例のパラフィンブロックを検索し、2005年12月、日本紅

斑熱リケッチアが酵素抗体法によりくっきりと染色され確定診断がなされた。35年目にして診断されたこの症例は、日本紅斑熱が35年前から存在していたことを示す極めて貴重な症例である。また本事例は、長年疑問を持ち続けた臨床医、臨床の研究者、病理学者、免疫学者など数多くの専門家の点が線となり発掘されたものであり、まさに科学をする者のロマンとも云える症例と考える。

#### おわりに

以上、臨床現場からの疑問点、問題提起について、基礎医学分野からの応答について例示した。

高い技術にうら打ちされた視点と洞察力、そして、知的好奇心を共有することは、基礎医学、臨床医学を問わず大きな喜びである。科学者として evidence に基づいた議論を深めることが、相互の研究の活性化および医学生を含めた若い力を吸引する源となりうるものと考ええる。

#### 文 献

- 1) 馬原文彦：発疹と高熱を主徴とし、Weil-Felix 反応 (OX2) 陽性を示した3症例について：阿南医報 No.68, 1984, pp.4-7
- 2) 馬原文彦, 古賀敬一, 沢田誠三, 谷口哲三 他：わが国初の紅斑熱リケッチア感染症：感染症学雑誌, 59(11)：1165-1172, 1985
- 3) Mahara, F.: Synopses, Japanese Spotted Fever: Report of 31 Cases and Review of the Literature: Emerging Infectious Diseases, 3(2)：105-111, 1997
- 4) Mahara, F.: Rickettsioses in Japan and the far east. Ann. NY Acad. Sci., 1078：60-73, 2006
- 5) 堤 寛, 馬原文彦：日本紅斑熱の早期診断：皮膚生検を利用した免疫染色の実用性。病原微生物検出情報2006, 27(2)：38-40, 2006
- 6) 馬原文彦：リケッチア感染症 (ツツガムシ病, 日本紅斑熱)。山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編, 今日の治療指針2008, 医学書院, 東京, 2008, pp. 146-147
- 7) 藤田博己, 高田伸弘, 矢野泰弘, 馬原文彦：わが国におけるマダニ種と紅斑熱群リケッチアの多様性。高橋優三, 粕谷志郎編, 虫の知らせ, 三恵社, 名古屋, 2002, pp. 93-101
- 8) 日本病理学会北海道支部における病理医の適正配置, 仕事量及び医療均霑化に関する調査の結果, 日本病理学会北海道支部報告書による, 2007
- 9) 馬原文彦, 藤田博己, 堤 寛, 下村龍一：日本紅斑熱早期診断の試み (1), 感染症学雑誌, 79：254, 2005

## *Activation of the basic medicine-an approach from the clinical side*

*Fumihiko Mahara*

*Mahara Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The author found a new rickettsial disease clinically in 1984, and named it Japanese spotted fever in 1987.

For more than 20 years, the investigations concerning this emerging infectious disease has required the collaborative studies with many researchers, such as internal medicine, infection control medicine, dermatology, microbiology, pathology, entomology, zoology, veterinary medicine subsequently.

This article presented the current status of Japanese spotted fever and the process of solution about clinical based question by cooperation of the basic medical scientist.

The cases presented were as follows ;

- 1) Research for the vector study
- 2) Development of the new histopathological diagnostic method
- 3) Discussion about the clinical studies on Japanese spotted fever among medical students and pathologist, at the summer school which is organized by the society of pathology.

It is a great pleasure to share the intellectual curiosity based on the prominent insight with high technology between clinical and basic medicine investigators.

That must be attractive to young power and inspires the scientist.

Key words : Japanese spotted fever, intellectual curiosity